

УДК 616.5-006-084-085:615.454.1

С.Е. ЕСЕНТАЕВА, З.Т. ИЛЬЯНОВА, Г.О. АЯПБЕРГЕНОВА, Н.Ю. НАСРЫТДИНОВА

Казахстанско-Российский медицинский университет, г. Алматы

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, г. Алматы

ЛАДОННО-ПОДОШВЕННЫЙ СИНДРОМ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (опыт применения мази «Элима»)



Есентаева С.Е.

Проблема профилактики и лечения ладонно-подошвенного синдрома, развивающегося на фоне противоопухолевой терапии, является чрезвычайно актуальной в связи со значительным ухудшением качества жизни больных и высокой частотой прерывания лечения.

Цель. Изучить эффективность мази «Элима» при ладонно-подошвенном синдроме, развившемся вследствие противоопухолевой цитостатической и таргетной терапии.

Материал и методы. В исследование вошло 9 пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации, получавшие химиотерапию капецитабином, липосомальным доксорубицином, таргетную терапию сорафенибом, на фоне которой развились проявления ладонно-подошвенного синдрома.

Результаты и обсуждение. Первый опыт применения мази «Элима» у больных с ладонно-подошвенным синдромом, получавших химиотерапию на основе капецитабина, пегилированного липосомального доксорубицина, и таргетную терапию сорафенибом, показал её выраженный клинический эффект. Полное купирование ладонно-подошвенного синдрома было отмечено в 4-х случаях из 9, а в 5 случаях – уменьшение симптоматики до I степени тяжести при применении мази в течение короткого периода до 4-х недель.

Выводы. Первые положительные результаты подтверждают необходимость обязательного назначения мази «Элима» в качестве сопроводительной терапии всем пациентам до начала химиотерапии, у которых во время предыдущих курсов развивался ладонно-подошвенный синдром. Также мазь «Элима» необходимо незамедлительно рекомендовать пациентам с первыми проявлениями ладонно-подошвенного синдрома с целью предотвращения последующего ухудшения тяжести данного дозолимитирующего осложнения лечения цитостатиками и таргетными препаратами.

Ключевые слова: ладонно-подошвенный синдром, химиотерапия, таргетная терапия, колоректальный рак, рак молочной железы, холангиоцеллюлярный рак, мазь на основе наночастиц, комплекс растительных антиоксидантов.

Число больных раком неуклонно растет во всем мире. Из 9 млн. новых случаев заболевания, которые по оценке ВОЗ возникают ежегодно, более половины приходится на развивающиеся страны. На сегодняшний день онкологи располагают огромными знаниями и технологическими возможностями. За полвека рак перестал быть фатальным диагнозом. Процент излечения ряда опухолей у взрослых и детей достиг 80%. Современная терапия злокачественных опухолей – это программное, протокольное лечение, разработанное на основе знаний особенностей биологического поведения опухолей, фармакодинамики и фармакокинетики различных препаратов, принципов комбинаций различных терапевтических методов, их последовательности и последствий. Работа по усовершенствованию протоколов лечения идет непрерывно во всех экономически развитых странах, в различных кооперативных группах (ESMO, ASCO, ECCO, ESSO, SIOP, MASCC), вследствие чего достигнуты столь впечатляющие результаты лечения большинства людей с онкологической патологией. В онкологической практике значительную роль играет противоопухолевая лекарственная терапия, иначе химиотерапия. Химиотерапия признана в большин-

стве стран как самостоятельная дисциплина. Цитостатические средства позволяют добиваться значительных успехов в лечении ряда злокачественных новообразований, создаются принципиально новые средства – таргетная терапия. В то же время большинство противоопухолевых средств имеют различные побочные эффекты, которые являются серьезным дозолимитирующим фактором для проведения полноценных курсов химиотерапии. Наиболее частые осложнения химиотерапии, такие как тошнота, рвота, мукозиты, миелодепрессия нередко вынуждают врача-онколога отсрочить или прервать курс лечения. Нежелательные симптомы не только ухудшают качество жизни больных, но зачастую представляют прямую угрозу для жизни. Терапевтические усилия должны учитывать взаимодействие симптомов, роль причинного фактора для уменьшения проявлений этих симптомокомплексов. Для предупреждения возможных побочных эффектов химиотерапии существует так называемая сопроводительная (поддерживающая) лекарственная терапия. **Сопроводительная терапия** при лечении онкологических больных имеет целью устранить наиболее тягостные проявления заболевания, связанные с опухолью или с применением

Контакты: Есентаева Сурия Ертугыровна, д-р мед. наук, заведующая курсом онкологии, маммологии. Казахстанско-Российского медицинского университета, г. Алматы. Тел. 8 707 794 29 10, e-mail: surya_esentay@mail.ru

Contacts: Suriya Ertugyrova Yessentayeva, MD, Head of the course for Oncology and Mammology. Kazakhstan-Russian medical University, Almaty c. Ph. +7 707 794 29 10, e-mail: surya_esentay@mail.ru

специфической терапии. *Сопроводительная терапия позволяет значительно улучшить качество жизни больных, получающих химиотерапию, проводить интенсивные схемы лечения и редуцировать побочные эффекты токсических препаратов.*

Частота возникновения различных видов токсичности неодинакова: наиболее часто встречаются гастроинтестинальная (до 90%) и гематологическая (85-90%) токсичности. Несколько реже (40-50%) выявляются гепато- и нефротропная, а также кардиоваскулярная токсичности. Поражение нервно-мышечной и респираторной систем отмечается у 20-25% пациентов. Из дерматологических побочных эффектов химиотерапии у онкологических пациентов наиболее часто развиваются алопеция и изменения ногтей, тогда как ладонно-подошвенный синдром считается достаточно специфическим осложнением, развивающимся вследствие введения определенных цитостатических и таргетных препаратов, в основном, пегилированного доксорубина, капецитабина, сорафениба и сунитиниба.



Рисунок 1 – Ладонно-подошвенный синдром, вызванный применением 5-фторурацила (а, степень тяжести I), пегилированного доксорубина (b, степень тяжести II), доцетаксела (с, степень тяжести III)

(цитируется по A.Degen, M.Alter, F.Schenck et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy – classification and management. Journal of the German Society of Dermatology. Vol. 9, 2010.

Общим фармако-кинетическим свойством большинства препаратов, вызывающих ладонно-подошвенный синдром, является их способность выделяться на поверхность кожи через потовые железы (пегилированный доксорубин), депонироваться и активироваться в потовых железах (капецитабин) или приводить к экстравазации мелких капилляров эпидермиса и нарушать пролиферативные процессы в эпидермисе и дерме (сорафениб и сунитиниб).

Ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) впервые был описан Zuehlke в 1974 году как эритематозные высыпания на ладонях и подошвах, связанные с терапией митотаном [1]. Данный синдром хорошо известен онкологам, занимающимся противоопухолевой терапией. Обычно ладонно-подошвенный синдром проявляется болезненной припухлостью и эритематозными высыпаниями, которые локализуются на ладонях и подошвах, которым часто предшествует дизестезия обычно в форме ощущения покалывания, нередко развивается отек кожи. При усилении клиники высыпания могут стать буллезными, подвергаться десквамации без рубцевания, при этом наблюдается постепенное усиление болевого синдрома. Эритема может также появляться в околоногтевых областях, могут появляться трещины вокруг ногтевых пластинок, ломкость, деформация и отслоение ногтевых пластинок. Чаше ладонно-подошвенный синдром ограничен поражением ладоней и стоп, при этом чаще и сильнее поражаются верхние конечности.

Гистологические изменения при ладонно-подошвенном синдроме выражаются в виде умеренного спонгиоза, появления рассеянных некротических и дискератотических кератиноцитов и вакуольной дегенерации базального слоя. Кожные изменения в большинстве случаев включают расширенные кровеносные сосуды, папиллярный отек и рассеянные поверхностные периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, которые в различной степени можно обнаружить в эпидермисе.

Наиболее часто ладонно-подошвенный синдром развивается на фоне химиотерапии фторурацилом (5-FU), капецитабином, пегилированным липосомальным доксорубином, цитарабином, флоксуридином, тегафуром и идарубицином. Ладонно-подошвенный синдром стал дозolimитирующим побочным эффектом ряда таргетных препаратов, таких как сорафениб и сунитиниб. Частота развития ладонно-подошвенного синдрома при применении различных противоопухолевых средств представлена в таблице 1.

По критериям ВОЗ выделяют четыре степени тяжести ладонно-подошвенного синдрома:

1-я степень: дизестезия/парестезия, покалывание в руках и стопах.

2-я степень: дискомфорт при удержании предметов и после ходьбы, безболезненная припухлость или эритема.

3-я степень: болезненная эритема и припухлость ладоней и ступней, околоногтевая эритема и припухлость.

4-я степень: десквамация, образование язв, образование пузырей, сильная боль.

По классификации Национального института рака США (NCI-CTCAE версия 4.2) выделяют три степени тяжести:

I степень тяжести: минимальные изменения поверхности кожи или дерматит без боли (т.е. эритема, шелушение);

II степень тяжести: изменения поверхности кожи (шелу-

Таблица 1- Частота ладонно-подошвенного синдрома на фоне применения различных противоопухолевых препаратов (по Annette Degen с соавторами, 2010)

Препарат	Доза, режим	Частота ЛПС	Частота осложнений 3-й степени токсичности
Сорафениб	2 x 400 мг/ежедневно	34%	2/3 степень: 30% 3 степень: 9%
Сорафениб	2 x 400 мг/ежедневно	48%	17%
Сорафениб+бевацизумаб	2 x 200-400 мг/ежедневно	79%	2/3 степень: 57%
Сунитиниб	50 мг/ежедневно	36%	23%
Сунитиниб	37,5-50 мг/ежедневно	19%	6%
Доцетаксел	100 мг/м ² каждые 3 недели	6-37%	0-4%
Доксорубин	30 мг/м ² 1-3 дни каждые 2 недели	22-26%	
Пегилированный доксорубин	40-50 мг/м ² каждые 3-4 недели	40-50%	2/3 степень: 20%
	20 мг/м ² каждые 3-4 недели	34-48%	2-5%
Капецитабин	2 x 1250 мг/м ²	50-60%	10-17%
5-фторурацил	Болюсно	6-13%	0,5%
	Длительная инфузия	35%	7%
	При добавлении ингибитора DPD	5%	Исключительно редко
Цитарабин	1000 мг/м ²	14-33%	
	100 мг/м ²	Исключительно редко	
Доцетаксел + капецитабин		56-63%	24-26%
Доксорубин + 5-ФУ (длительная инфузия)	20-30 мг/м ² каждые 2 недели; 1400 мг/м ² еженедельно	89%	24%

шение, припухлость, буллезные изменения, отек, гиперкератоз), сопровождающиеся болью, ограничением активности в повседневной жизни;

III степень тяжести: серьезные изменения кожи, сопровождающиеся болью, ограничением возможности самообслуживания в повседневной жизни.

На первый взгляд, осложнение можно отнести к несамым серьезным нежелательным явлениям, связанным с системной противоопухолевой терапией. Однако ладонно-подошвенный синдром оказывает как выраженное негативное влияние на качество жизни больных, ограничивая их повседневную активность, так и на эффективность основной терапии онкологического заболевания, так как часто является причиной приостановки лечения или снижения доз препаратов. Так, по данным одного из исследований влияния различных дерматологических побочных эффектов химиотерапии на качество жизни женщин с онко-гинекологическими заболеваниями именно ладонно-подошвенный синдром в наибольшей степени ухудшал качество жизни пациенток, ограничивая их повседневную активность [29].

Патогенез развития ладонно-подошвенного синдрома до настоящего времени остается до конца неизученным. Одним из предрасполагающих факторов развития данного осложнения в области ладоней и ступней считают высокую плотность потовых желез и большую толщину рогового слоя [15, 16]. В ряде исследований было показано, что некоторые цитостатические препараты выводятся на поверхность кожи через потовые железы, а затем вновь всасываются в кожу и депонируются в эпидермисе, оказывая свое цитотоксическое действие. В исследованиях Martschick A. (2009) по изучению фармакокинетики пегилированного липосомального доксорубина было показано, что по-

сле внутривенной инфузии препарат частично выводится на поверхность кожи вместе с потом, распределяется в кожных складках и микротрещинах и затем проникает в роговой слой как внешний агент [17, 18]. При этом на поверхности кожи под действием доксорубина происходит массивное образование свободных радикалов, которые оказывают свое повреждающее воздействие [19]. В исследовании [18] было показано, что доксорубин и его метаболиты обнаруживаются на поверхности кожи примерно через час после начала инфузии. В том же исследовании методом лазерной сканирующей микроскопии *in vivo* было установлено, что далее доксорубин всасывается с поверхности кожи в роговой слой. С момента появления доксорубина на поверхности кожи ее антиоксидантный резерв значительно уменьшается вследствие активности, направленной на нейтрализацию свободных радикалов, образующихся под воздействием доксорубина в роговом слое [18]. Это один из возможных механизмов развития ладонно-подошвенного синдрома при применении пегилированного липосомального доксорубина (рис. 2).

Капецитабин является про-лекарством. Его активация происходит в опухолевой ткани под воздействием фермента тимидин-фосфориллазы. Повышенная активность данного фермента отмечена не только в опухоли, но и в кератиноцитах эпидермальной ткани ладоней и подошв. Именно с повышенной активностью данного фермента связано накопление метаболитов капецитабина на поверхности ладоней и подошв и их токсическое действие [20, 22].

Предполагается, что механизм развития ладонно-подошвенного синдрома на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы сунитинибом и сорафенибом другого характера. Один из механизмов связан с отрицательным влиянием этих препаратов через рецепторы VEGFR и PDGFR на

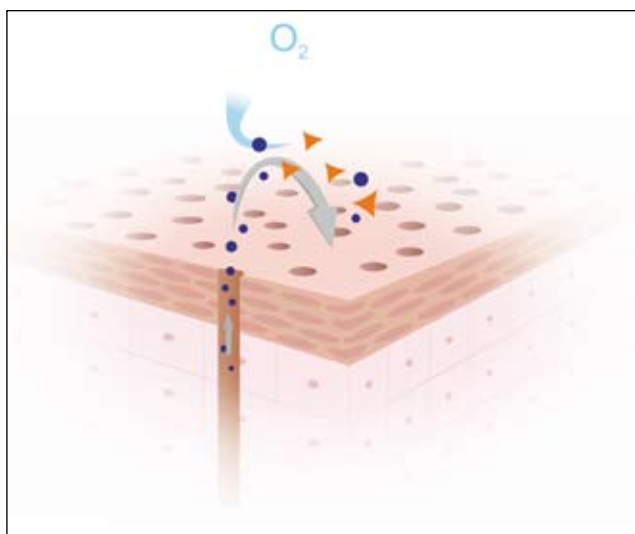


Рисунок 2 – Патогенез токсического действия доксорубицина на поверхности кожи

капиллярное русло дистальных отделов конечностей, что приводит к нарушению трофики кожи и появлению воспалительного процесса [23]. Еще один механизм связан с подавлением ингибиторами тирозинкиназ белка c-Kit, который в большом количестве экспрессируется на поверхности кератиноцитов [23, 24].

Таким образом, существует несколько независимых друг от друга механизмов патогенеза развития данного осложнения химиотерапии. С этим, возможно, связано отсутствие единого средства профилактики и лечения ладонно-подошвенного синдрома, эффективного при осложнениях в независимости от причинного препарата.

Отсутствие единого механизма патогенеза данного осложнения, а также стандартизированного лечебного подхода для профилактики и лечения ладонно-подошвенного синдрома затрудняет оказание реальной помощи пациентам. Основные рекомендации по профилактике данного осложнения сводятся к соблюдению некоторых правил ухода за кожей ладоней и стоп во время химио-таргетной терапии, которая может вызывать ладонно-подошвенный синдром: холодные компрессы или пузыри со льдом, придание рукам или стопам приподнятого положения; усиленное увлажнение кожи; смягчающие крема для кожи, содержащие ланолин, молочную кислоту, вазелиновое масло, и местные кортикостероиды. Рекомендуется применение пиридоксина (витамин В₆) для уменьшения боли при ладонно-подошвенном синдроме, связанном с приемом капецитабина [25] или назначение амифостина, цитопротекторного агента для профилактики ладонно-подошвенного синдрома у больных, получающих лечение липосомальным доксорубицином [26]. В США запатентовано местное использование урациловой мази для лечения

ладонно-подошвенного синдрома, индуцированного фторурацилом или его предшественником, использование аллопуринола местно [27].

Глубокое изучение патогенеза ладонно-подошвенного синдрома на фоне применения пегилированного липосомального доксорубицина позволило немецким ученым разработать эффективное средство, нейтрализующее токсическое действие доксорубицина на поверхности кожи и в эпидермисе. Новое средство под торговым названием «Элима» является мазью с высоким содержанием растительных антиоксидантов, которые эффективно нейтрализуют свободные радикалы, образующиеся на поверхности кожи и в эпидермисе под влиянием доксорубицина. Высокое содержание растительных антиоксидантов обеспечивает мощную антирадикальную защиту с максимальным показателем RPF (Radical Protection Factor – Фактор антирадикальной защиты) равным 4500 (табл. 2).

Уникальной особенностью Элимы являются наночастицы морской губки и алюмосиликата магния с адсорбированными на их поверхности антиоксидантами, которые обеспечивают равномерное распределение мази и ее действующих веществ на поверхности кожи, препятствуют всасыванию антиоксидантов в глубокие слои кожи и способствуют их длительному нахождению и протективному действию. Сравнительное исследование мази, содержащей одни и те же антиоксиданты, с наночастицами и без них, показало, что мазь с повышенным содержанием растительных антиоксидантов без наночастиц морской губки и алюмосиликата магния, распределяется на поверхности кожи неравномерно, быстро всасывается в глубокие слои кожи и не оказывает никакого эффекта на проявления ладонно-подошвенного синдрома. Только антиоксиданты, адсорбированные на пористой поверхности наночастиц морской губки и алюмосиликагеля, проявляют своё защитное действие (рис. 3, 4).

В Казахстане проблема профилактики и лечения ладонно-подошвенного синдрома является актуальной, как и во всем мире. Поэтому апробация средства, недавно зарегистрированного в нашей стране для профилактики и лечения ладонно-подошвенного синдрома, расширит возможности сопроводительной терапии в онкологии и будет способствовать повышению качества лечения онкологических пациентов.

Материал и методы

В исследование вошло 9 пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации, получавшие химиотерапию капецитабином, липосомальным доксорубицином, таргетную терапию сорафенибом, на фоне которой развились проявления ладонно-подошвенного синдрома. Мазь была передана пациентам с подробными рекомендациями по ее применению в процессе противоопухолевой терапии указанными выше препаратами. Первое нанесение мази необходимо сделать за 2 дня до начала химиотерапии. Нанести полоску мази длиной 2 см на каждую ладонь и

Таблица 2 – Радикал-нейтрализующая активность (RPF) различных антиоксидантов

RPFx10 ¹⁴ rad/mg	Синтетические антиоксиданты			Растительные антиоксиданты			
	Витамин А	Витамин С	Витамин Е	Арония	Шиповник	Облепиха	Элима
	4000	100000	30000	1300	1570	1100	4500

Цитировано по ©2007 Privatinstitut Galenius®



Рисунок 3 – Состав мази «Элима» для лечения и профилактики ладонно-подошвенного синдрома

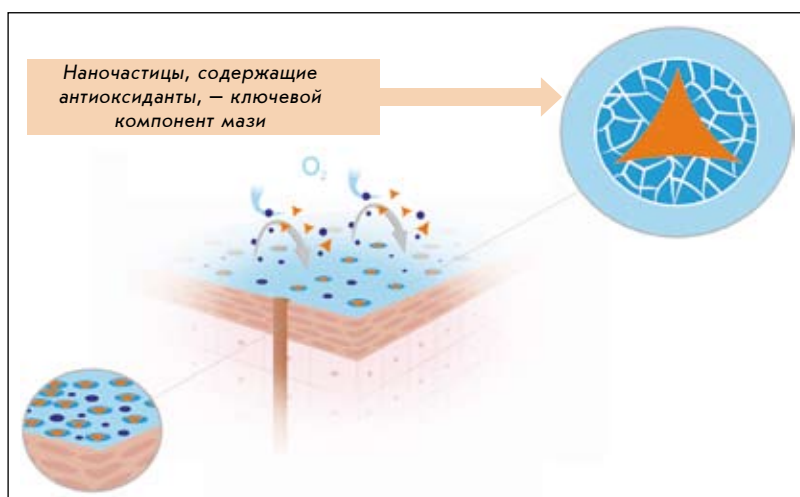


Рисунок 4 – Механизм действия мази «Элима» посредством равномерного распределения наночастиц, содержащих комплекс антиоксидантов, на поверхности кожи

подошву и распределить равномерно по всей поверхности кожи. Рекомендуется обильно наносить мазь не менее трех раз в день. Мазь следует повторно наносить на ладони и подошвы после каждого мытья или сильного механического воздействия. Не рекомендуется применение любых других смягчающих кремов или лосьонов на руки и ноги при использовании Элимы. Применение мази должно выполняться без перерывов в течение всего цикла химиотерапии и 10 дней после его завершения. Мазь не должна наноситься на открытые раны. Одна упаковка (150 г) предназначена для использования в течение одного цикла химиотерапии и последующих 10 дней.

После получения согласия на проведение исследования у этического комитета Казахского НИИ онкологии и радиологии был разработан «Дневник пациента» для субъективной оценки эффективности мази «Элима». Для стандартизации описания состояния и оценки эффективности мази для пациентов были разработаны 4-балльные шкалы для оценки проявлений и оценки эффективности данного средства.

Шкала симптомов включала следующую градацию:

1 – невыраженная симптоматика, нет болевых ощу-

щений, нет ограничений повседневных привычных функций, нет дискомфорта при ходьбе;

2 – есть изменения на коже, ногтях, которые становятся более чувствительными, вызывают незначительный дискомфорт, могут появиться непостоянные болевые ощущения при ходьбе, нарушения тактильных ощущений, но выраженных ограничений в функциональном плане нет, несколько затруднено передвижение;

3 – изменения на поверхности кожи (покраснение, отек, трещины, сухость, ломкость ногтей и др.), сопровождающиеся болевыми ощущениями, приводящие к ограничению обычной активности в повседневной жизни;

4 – выраженные изменения на поверхности кожи стоп и ладоней, сопровождающиеся болевыми ощущениями, ограничивающие возможности самообслуживания. Необходимость в посторонней помощи.

Субъективная оценка лечебного действия мази пациентами осуществлялась по следующим критериям:

0 – отсутствие эффекта;

1 – незначительное снижение интенсивности проявления симптоматики, но в целом симптомы остаются прежними;

2 – значительное уменьшение симптоматики, увеличение активности в повседневной жизни, снижение болевого синдрома, улучшение состояние кожных покровов, ногтевой пластинки и т.д., но остаются некоторые ограничения в функциональной активности;

3 – купирование болевого синдрома, значительное улучшение состояния кожных покровов, восстановление функции и повседневной активности, однако имеются

остаточные изменения на коже стоп и ладоней, ногтевые пластинки деформированы, ломкие;

4 – полное купирование всех симптомов: кожные покровы полностью восстановились, жалобы полностью купированы, полностью восстановлена ежедневная активность.

Для объективной оценки состояния кожных покровов ладоней и ступней на фоне применения мази была также разработана форма «Индивидуальная карта больного», которая заполнялась исследователем в процессе наблюдения за пациентами.

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 9 пациентов: в 3-х случаях пациенты с диагнозом: колоректальный рак получали химиотерапию на основе капецитабина; 3 пациентки с метастатическим раком молочной железы получали также капецитабин в комбинации с доцетакселом (2 больных) и карбоплатином (1 больная); 2 больных с метастатическим раком яичников получали химиотерапию пегилированным липосомальным доксорубицином, и 1 пациент с рецидивирующим холангиоцеллюлярным раком печени получал таргетную терапию сорафенибом.

Во всех случаях у пациентов на фоне лечения развилась клиника ладонно-подошвенного синдрома. По тяжести проявлений ладонно-подошвенного синдрома, согласно рекомендациям NCCN до начала применения мази «Элима», больные разделились следующим образом: I степень тяжести наблюдалась у 3, II степень – у 3 и III степень – у 3 пациентов. После назначения лечения мазью оценка эффективности врачами проводилась через 2 и 4 недели применения. Результаты наблюдений представлены в таблице 3.

Клинически у пациентов с I степенью тяжести ладонно-подошвенного синдрома, т.е. при минимальных изменениях кожи, отмечались жалобы в основном на покраснение и симптомы гиперкератоза. Однако сами пациенты оценили симптоматику по предложенной шкале большими баллами: во всех случаях при объективно минимальной степени токсических проявлений субъективно состояние кожных покровов оценивалось пациентами 2-3 баллами. При этом особый дискомфорт (3 балла, т.е. изменения на коже, приводящие к ограничению обычной активности в повседневной жизни) доставляли такие симптомы, как покраснение ладоней, стоп, болевые ощущения. Сухость, нагрубание кожи, изменение ногтевых пластин пациенты оценивали 2 баллами.

На фоне применения мази «Элима» эффект в группе пациентов с исходной I степенью тяжести в 2-х случаях было получено полное исчезновение проявлений ладонно-подошвенного синдрома. У одной больной раком молочной железы, получавшей химиотаргетную терапию: «капецитабин + доцетаксел + трастузумаб», эффект был кратковременный, и отмечено сохранение остаточных изменений на коже в виде покраснения и сухости кожных покровов.

Для пациентов со II степенью тяжести ладонно-подошвенного синдрома при объективной оценке на первый план выходили такие симптомы, как отек, гиперкератоз, шелушение, буллезное поражение кожи, нарушение тактильной чувствительности, онемение. Пациенты

так же оценили субъективное состояние 2-3 баллами. При этом большие неудобства были связаны с такими проявлениями данного осложнения, как покраснение, шелушение, затруднения при ходьбе из-за онемения и ощущения «подушек» на стопах. В результате применения мази «Элима» у пациентки с карциномой яичников, получавшей химиотаргетную терапию пегилированным липосомальным доксорубицином + бевацизумаб, препарат начал действовать на 9-й день. При этом эффективность его действия пациентка оценила как незначительное снижение интенсивности симптоматики. Объективно состояние больной было оценено снижением токсических проявлений цитостатика до I степени токсичности в виде уменьшения покальвания, улучшения тактильной чувствительности, уменьшения покраснений. Однако полного исчезновения симптомов не наблюдалось. В отличие от данного случая у 2-х пациентов с колоректальным раком, получавших химиотерапию капецитабином, на фоне 4-недельного применения мази «Элима» отмечена практически полная регрессия симптомов ладонно-подошвенного синдрома. При этом пациенты стали отмечать действие мази уже в первые дни применения, оценив их 1-2-3 баллами.

Оценка III степенью тяжести была обусловлена серьезными изменениями поверхности кожи, которые привели к ограничению возможности самообслуживания в повседневной жизни. Во всех случаях наблюдались покраснение, отек, буллезное поражение кожи стоп, невозможность передвижения из-за выраженного болевого синдрома. Тяжелая степень токсичности развилась на фоне химиотерапии «капецитабин + доцетаксел», «пегилированный липосомальный доксорубицин + бевацизумаб» и таргетной терапии сорафенибом. У пациентки с диагнозом: рак молочной железы, получавшей химиотерапию «капецитабин + доцетаксел», на фоне последней наблюдались нагноение и отслоение ногтевых пластинок. Все больные оценили свое состояние 4 баллами, что соответствовало объективной картине.

Таблица 3 – Оценка эффективности лечения ладонно-подошвенного синдрома мазью «Элима» по динамике степени тяжести

№	Основной диагноз	Схема химиотерапии	Степень тяжести ладонно-подошвенного синдрома		
			до начала применения мази	через 2 недели после начала применения мази	через 4 недели после начала применения мази
1	Колоректальный рак	Капецитабин + оксалиплатин	II	I	-
2	Колоректальный рак	Капецитабин + оксалиплатин	II	II	I
3	Колоректальный рак	Капецитабин в монорежиме	I	I	-
4	Рак молочной железы	Капецитабин + доцетаксел + герцептин	I	I	I
5	Рак молочной железы	Капецитабин + доцетаксел	III	II	-
6	Рак молочной железы	Капецитабин + карбоплатин	I	I	-
7	Рак яичников	Пегилированный липосомальный доксорубицин + бевацизумаб	II	II	I
8	Рак яичников	Пегилированный липосомальный доксорубицин + бевацизумаб	III	II	I
9	Холангоцеллюлярный рак	Сорафениб	III	II	I

Мазь «Элима» показала эффективность, начиная с 3-7 дня применения. При этом на начальных этапах проявления эффекта пациенты оценивали его 1 баллом, т.е. как незначительное снижение интенсивности проявления симптоматики. Однако с 11-13 по 17-19 дни эффективность мази оценивалась больными 2 баллами, а с 18-20 дня – 3 баллами по предложенной шкале оценок, т.е. купирование болевого синдрома и значительное улучшение кожных покровов, восстановление функции и повседневной активности. В одном случае к концу 4-й недели эффект мази был оценен 4 баллами, т.е. полным исчезновением имеющихся симптомов.

Первый опыт применения мази «Элима» у больных с ладонно-подошвенным синдромом, получавших химиотерапию на основе капецитабина, пегилированного липосомального доксорубина и таргетную терапию со-рафенибом, показал её выраженный клинический эффект. Полное купирование ладонно-подошвенного синдрома было отмечено в 4-х случаях из 9, а в 5 случаях – уменьшение симптоматики до I степени тяжести при применении мази в течение короткого периода до 4-х недель. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости обязательного назначения мази «Элима» в качестве сопроводительной терапии всем пациентам до начала химиотерапии, у которых во время предыдущих курсов химиотерапии развивался ладонно-подошвенный синдром. Также мазь «Элима» необходимо незамедлительно рекомендовать пациентам с первыми проявлениями ладонно-подошвенного синдрома с целью предотвращения последующего ухудшения тяжести данного дозозимитирующего осложнения лечения цитостатиками и таргетными препаратами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zuehlke RL. Erythematous eruption of the palms and soles associated with mitotane therapy // *Dermatologica*. – 1974. – Vol. 148 (2). – P. 90-92
- Annette Degen, Mareike Alter, Florian Schenck, Imke Satzger, Bernward Vülker, Alexander Kapp, Ralf Gutzmer. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy – classification and management // *JDDG*. – 9 2010 (Band 8) N8. – P. 652–661. Submitted: 22.2.2010 | Accepted: 28.3.2010
- Chu D, Lacouture ME, Fillos T, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis // *Acta Oncol* 2008. – N47. – P. 176–86
- Lee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, Kang YK, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib // *Br J Dermatol*. – 2009. – N161. – P. 1045–51
- Azad NS, Aragon-Ching JB, Dahut WL, Gutierrez M, Figg WD, Jain L, Steinberg SM, Turner ML, Kohn EC, Kong HH. Hand-foot skin reaction increases with cumulative sorafenib dose and with combination anti-vascular endothelial growth factor therapy // *Clin Cancer Res*. – 2009. – N15 – P. 1411–6
- Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, West DP, Kuzel T, Lacouture ME. Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib // *Support Care Cancer*. – 2008. – N16. – P. 557–66
- Wardley AM, Pivot X, Morales- Vasquez F, Zetina LM, Fatima Dias GM, Reyes DO, Jassem J, Barton C, Button P, Hersberger V, Torres AA. Randomized Phase II Trial of First-Line Trastuzumab Plus Docetaxel and Capecitabine Compared With Trastuzumab Plus Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer // *J Clin Oncol*. – 2010. – N28. – P. 976–83
- Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management // *Am J Clin Dermatol*. – 2000. – N1. – P. 225–34
- Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, Fagotti A, Piscanti S, Scambia G. Pegylated liposomal doxorubicin- related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome) // *Ann Oncol*. – 2007. – N18. – P. 1159–64
- Sehouli J, Oskay-Ozcelik G, Kuhne J, Stengel D, Hindenburg HJ, Klare P, Heinrich G, Schmalfeldt B, Mertens H, Camara O, Lichtenegger W. Biweekly pegylated liposomal doxorubicin in patients with relapsed ovarian cancer: results of a multicenter phase-II trial // *Ann Oncol*. – 2006. – N17. – P. 957–61
- Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine // *J Oncol Pharm Pract*. – 2006. – N12. – P. 131–41
- Yen-Revollo JL, Goldberg RM, McLeod HL. Can inhibiting dihydropyrimidine dehydrogenase limit hand-foot syndrome caused by fluoropyrimidines? // *Clin Cancer Res*. – 2008. – N14. – P. 8–13
- Heo YS, Chang HM, Kim TW, Ryu MH, Ahn JH, Kim SB, Lee JS, Kim WK, Cho HK, Kang YK. Hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine-containing combination chemotherapy // *J Clin Pharmacol*. – 2004. – N44. – P. 1166–72
- Gabra H, Cameron DA, Lee LE, MacKay J, Leonard RC. Weekly doxorubicin and continuous infusion 5-fluorouracil for advanced breast cancer // *Br J Cancer*. – 1996. – N74. – P. 2008–12
- Juergen Lademann, Anja Martschick, Franziska K luschke, Heike Richter, Joachim W. Fluhr, Alexa Patzelt, Sora Jung, Radoslav Chekerov, Maxim E. Darwin, Norbert Haas, Wolfram Sterry, Leonhard Zastrow, Jolid Sehouli. Efficient Prevention Strategy against the Development of a Palmar-Plantar Erythrodysesthesia during Chemotherapy // *Skin Pharmacol Physiol*. – 2014. – N27. – P. 66–70. Published online: August 21, 2013
- Ya-Xian Z, Suetake T, Tagami H: Number of cell layers of the stratum corneum in normal skin – relationship to the anatomical location on the body, age, sex and physical parameters // *Arch Dermatol Res*. – 1999. – N291. – P. 555–559
- Martschick A, Sehouli J, Patzelt A, Richter H, Jacobi U, Oskay-Ozcelik G, Sterry W, Lademann J: The pathogenetic mechanism of anthracycline-induced palmar-plantar erythrodysesthesia // *Anticancer Res*. – 2009. – N29. – P. 2307–2313
- Martschick A. Pathogenese der anthracyclininduzierten PPE: eine prospektive Phase-I-Studie; doctoral thesis, Charite-Universitätsmedizin Berlin, 2009.
- Van Asperen J, van Tellingen O, Beijnen JH: Determination of doxorubicin and metabolites in murine specimens by high-performance liquid chromatography // *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. – 1998. – N712. – P. 129–143
- Когония Л.М., Мазурин В.С., Ильницкая О.В., Гукасян Э.А., Кузьмичев В.А., Сидоров М.А. Ладонно-подошвенная эритродизестезия – Серьезное осложнение при применении капецитабина (собственный опыт) // *Альманах клинической медицины*. – 2013. – №28. – С. 37-40
- Schwartz P.M., Milstone L.M. Thymidine phosphorylase

in human epidermal keratinocytes // *Biochem. Pharmacol.* – 1988. – V.37, N2. – P. 353-355

22 Fischel J.L., Formento P., Ciccolini J. et al. Lack of contribution of dihydrofluoro-beta-alanine to the cytotoxicity of 5-deoxy-5-fluorouridine on human keratinocytes // *Anticancer Drugs*. – 2004. – V.15, N10. – P. 969-974

23 Чубенко В.А. Осложнения таргетной терапии. *Практическая онкология*. – 2010. – Т. 11, №3. – С. 195-202

24 Chu D., Fillos T., Wu S. Risk of handfoot skin reaction with sorafenib: A systematic review and metaanalysis // *Acta Oncologica*. – 2008. – Vol. 47. – P. 176-186

25 Fabian et al. *Invest. New Drugs* 1990, 8:57-63; Lauman MK et al., *ASCO Proceedings*, 2001, abstract 1565

26 Lyass O. et al., *ASCO Proceedings*, 2001, abstract 2148

27 Применение аллопуринола для лечения ладонно-подошвенной эритродизестезии (RU 2438673) (www.findpatent.ru/patent/243/2438673.html)

28 Herrling T, Zastrow L, Groth N. Classification of cosmetic products – the radical protection factor (RPF) // *Seife Le Fette Wachse*. – 1998. – N5. – P. 282–284

29 Hackbarth M., Haas N., Fotopoulou C., et al. Chemotherapy-induced dermatological toxicity: frequencies and impact on quality of life in women's cancers. Results of a prospective study // *Support Care Cancer*. – 2008. – N16. – P. 267 – 273

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**С.Е. ЕСЕНТАЕВА, З.Т. ИЛЬЯНОВА,
Г.О. АЯПБЕРГЕНОВА, Н.Ю. НАСРЫТДИНОВА**

*Қазақстандық-Ресейлік медицина университеті,
Алматы қ.,*

Қазақ онкология және радиология ҒЗИ, Алматы қ.

ОНКОЛОГИЯЛЫҚ НАУҚАСТАРДЫҢ АЛАҚАН-ТАБАН СИНДРОМЫ: АЛДЫН-АЛУ ЖӘНЕ ЕМДЕУ МҮМКІНДІКТЕРІ («Элима» жақпа майын қолдану тәжірибесі)

Ісікке қарсы терапия аясында дамитын алақан-табан синдромының алдын-алу және емдеу проблемасы науқастардың өмір сүру сапасының қатты нашарлауы мен емді жиі үзуіне байланысты аса өзекті болып отыр.

Мақсаты. Ісікке қарсы цитостатикалық және таргетті терапия салдарынан өршіген алақан-табан синдромы кезінде «Элима» жақпа майының тиімділігін зерттеу.

Материал және әдістері. Зерттеуге әр түрлі орындарда оқшауланған қатерлі жаңадан пайда болған ісіктері бар, әрі капецитабин, липосомальды доксорубин химия терапиясын, сорафенибпен таргетті терапия қабылдап келген және соның аясында алақан-табан синдромының белгілері шыққан 9 пациент қатысты.

Нәтижелері және талқылау. Капецитабин, пегилирленген липосомальды доксорубин негізінде химия терапия мен сорафенибпен таргетті терапия қабылдап келген және соның аясында алақан-табан синдромының белгілері шыққан науқастарда «Элима» жақпа майын қолданудың бірінші тәжірибесі оның клиникалық пәрменділігінің жоғары екендігін көрсетті. Жақпа май 4 аптаға дейін қолданылған қысқа мерзім ішінде алақан-табан синдромы 9 жағдайдың 4-де толық басылғандығы атап өтілген, 5 жағдайда симптоматика ауырлықтың 1-ші дәрежесіне дейін азайған.

Қорытынды. Алғашқы оң нәтижелер алдында химия терапия курсы алған кезде алақан-табан синдромының алғашқы белгілері байқала бастаған пациенттерге химия терапияға дейін қосалқы терапия ретінде «Элима» жақпа майын міндетті түрде тағайындау қажеттілігін растап отыр. Сондай-ақ «Элима» жақпа майын алақан-табан синдромы белгілері енді байқала бастаған пациенттерге шұғыл түрде ұсыну керек, ондағы мақсат, цитостатиктармен және таргетті препараттармен емдеуден болатын дозолимиттік асқынудың одан әрі өршуіне жол бермеу.

Негізгі сөздер: алақан-табан синдромы, химия терапия, таргетті терапия, колоректальды обыр, сүт безі обыры, холангиоцеллюлярлы обыр, нанобөлшектер негізіндегі жақпа май, өсімдік антиоксиданттар кешені.

S U M M A R Y

**S.E. YESENTAIEVA, Z.T. ILYANOVA,
G.O. AYAPBERGENOVA, N.Yu. NASRYTDINOVA**

Kazakhstan-Russian Medical University, Almaty c.

Kazakh research and development institute for oncology and radiology, Almaty c.

PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSESTHESIA SYNDROME IN ONCOLOGICAL PATIENTS: POSSIBILITIES OF PREVENTION AND TREATMENT (Experience in application of Elima ointment)

A problem of prevention and treatment of palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, developing in the setting of antitumor therapy, is of the most immediate interest due to significant deterioration of quality of life of the patients and high frequency of treatment interruption.

Purpose. To study effectiveness of Elima ointment in palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, developed due to antitumor cytostatic and target therapy.

Materials and methods. The study included 9 patients with malignant neoplasms of various localization, who received chemotherapy with capecitabine, liposomal doxorubicin, target therapy with sorafenib, in the setting of which the signs of palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome developed.

Results and discussion. The first experience in application of Elima ointment in patients with palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, who received chemotherapy on the basis of capecitabine, pegylated liposomal doxorubicin, and target therapy with sorafenib, demonstrated its pronounced clinical effect. Complete reduction of palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome was noted in 4 cases of 9, and in 5 cases there was a symptoms decrease up to I severity stage during the application of the ointment within a short period up to 4 weeks.

Conclusions. The first positive results prove the necessity of an obligate prescription of Elima ointment as an accompanying therapy to all the patients before the beginning of chemotherapy, who had developed palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome during the previous courses. Elima ointment is also necessary to be immediately recommended to the patients with the first signs of palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome with the purpose of preventing the further impairment of severity of this dose limiting complication of treatment with cytostatic drugs and target agents.

Key words: palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, chemotherapy, target therapy, colorectal cancer, breast cancer, cholangiocellular carcinoma, ointment on the basis of nanoparticles, complex of plant antioxidants.

Для ссылки: Есентаева С.Е., Ильянова З.Т., Аяпбергенова Г.О., Насрытдинова Н.Ю. Ладонно-подошвенный синдром у онкологических больных: возможности профилактики и лечения (опыт применения мази «Элима») // *J. Medicine (Almaty)*. – 2015. – №7 (157). – P. 47-55

Статья поступила в редакцию 10.07.2015 г.

Статья принята в печать 29.07.2015 г.